

# 海豚における *S. blegdam* 感染の経過\*

## 第1篇 臨床的、細菌学的並びに血清学的観察

小 池 皓

札幌医科大学微生物学教室 (主任 植竹教授)

### Studies on the Course of Infection of Guinea Pigs Inoculated with *Salmonella Blegdam*

#### I. Clinical, Bacteriological and Serological Observations

By

AKIRA KOIKE

Department of Microbiology, Sapporo University of Medicine  
(Chief: Prof. H. UETAKE)

さきに当教室植竹等<sup>1)</sup>はマウスの *S. blegdam* 感染に対して、R型生菌免疫によつて感染防禦ができる事を報告し、あはせて海豚での免疫はこれと些か趣を異にするのではないかと注意を喚起する処があつた。私はこの点を追究すべく一連の免疫実験を海豚について行つたのであるが、この実験においては体温、体重などの臨床的検査を始めとして抗体産生状況、臓器の菌検索及び組織学的変化の諸点から観察を行つた。

しかし、これ等の免疫実験成績を検討する前に無処置の海豚が *S. blegdam* によつて迎るチフス性疾患の経過を予め知つておく必要がある。殊に *S. blegdam* に関するこの種の記載が見当らないことは、この種の記録をまとめておく必要を感じさせる。それで本篇ではこの点に関する事項を括めて記載することにした。実験に当つては予備実験によつて大体の経過の見通しをつけて開始したのであるが、予備実験はかなり以前に行われたものであり、かつ動物数も少ないので、免疫実験に使用した無処置対照の海豚の成績を集めこれらについての観察を括める事にした。以下それ等につい

て記載することにする。

#### I 実験材料及び実験方法

##### A. 使用菌株

感染に使用した菌株は植竹等<sup>2)</sup>が昭和20年安原某から分離同定した *S. blegdam* で  $Bl_1$  株、 $Bl_3$  株の2株の中  $Bl_3$  株 S型菌 ( $Bl_3S$  株と記す) を用いた。

##### B. 実験方法

海豚は体重350~550gのものを使用したが入手の関係上止むなくこの範囲を越えたものもあつた。

検温は毎日午後3時前後に行い、可能な時は午前の検温も行つた。体重は朝、食餌投與前に行い隔日計測を立前とした。

斃死または屠殺海豚についてはその都度主要臓器の培養、組織学的検査を行つた。また屠殺前に心血を採取してこの血清により  $Bl_3S$  株のO抗原に対する抗体価を測定した。

臓器からの菌培養はすべて直接遠藤培地に塗抹する外、胆汁培地による増菌をも併用した。O凝集価測定には血清をそれぞれ50倍より6,400倍まで2倍連続稀釈法で稀釈し、抗原としてはH凝集を避けるために *S. typhi* O 901 W 株のS型菌を用い凝集反応を行つた。即ち稀釈された各血清に上記菌浮游液を毛細管ピペットで1滴滴下し、50°Cの湯ぶねに2時間おき更に室温に1夜おいて結果を讀んだ。

\* 本研究には文部省科学研究費の援助を受けた。

本論文要旨の一部は第24回細菌学会総会(昭和26年4月); 第3回日本細菌学会北海道支部会(昭和26年3月); 第27回北海道医学会総会(昭和26年6月); 第

4回日本細菌学会北海道支部会(昭和26年12月)でそれぞれ発表された。

1) 植竹・松宮・田村・小原等: 札幌紀要, 1, 27 (昭25).

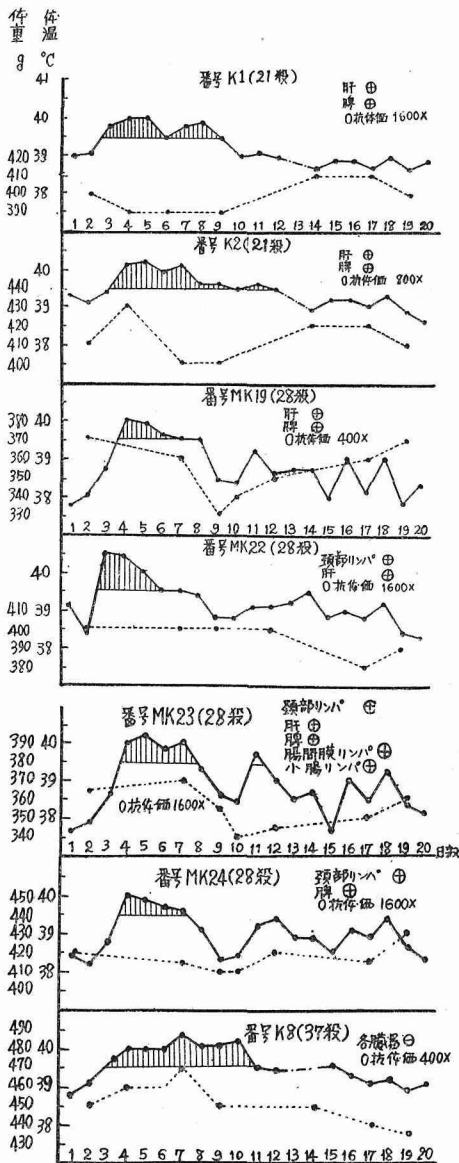
2) 植竹・松宮・小谷・向後: 新臨床, 2, 147 (昭23).

## II 実験成績

A. *Bl<sub>3</sub>S* 株生菌感染海豚の臨床的観察

実験チフス症における臨床的経過中、試験動物の体温と体重の変化についてみると、黒澤、町田等及びその他<sup>3)</sup>の報告によると、これ等の変化には大体一定の経過が認められ

第1図 経口感染により発病、治癒した例



註: + は直接培養 田 は胆汁培養増菌の培養で感染菌の証明されたことを示す。

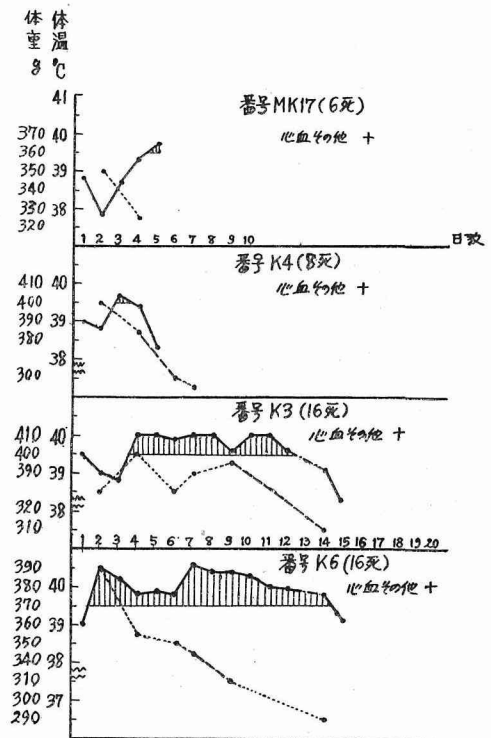
ている。私の行った *Bl<sub>3</sub>S* 株生菌による感染でも海豚の体温と体重に大体において同様の変化が認められた。以下それ等について述べるが、この成績は何れも免疫実験に对照として使用した無処置海豚群についてであり、別図に掲載したものはそれ等の中から適宜拾つたものである。

感染には *Bl<sub>3</sub>S* 株生菌 18 時間培養のものをを用い、前処置を施さぬ海豚群に何れも 4 mg づつ径口的に投与した。

実験海豚の体温については 39.5°C 以上を発熱とみなし、第1図と第2図の体温曲線には 39.5°C 以上の部を平行縦線を以て区別した。また、感染菌を検出した臓器と *S. blegdam* の O 抗原に対する血清凝集価を図中に附記した。(屠殺直前に穿刺して得た心血を用いたので、斃死例の凝集価は計測していない)。

まづ体温についてみると、発熱時期は第1図に明かな様に攻撃後 3~4 日目に始まるものが多い。これは図以外の海豚にも殆んど共通している。しかし発熱期間は区々で 5~10 日間位持続するもの (第1図は皆この例であるが) もあり、1~3 日という短期間のものみられた (後掲の第1

第2図 経口感染死亡例



註: 本1図に同じ

3) 黒澤・町田: 細菌誌, 432, 96 (昭7); 野口: 同誌, 455, 52 (昭9); 小林・野口: 同誌, 456, 91 (昭9); 安東: 同

誌, 456, 113 (昭9); 竹下: 同誌, 477, 823 (昭10)。

第 1 表

| 海鼠番号 | 轉 帰 | 体重差  | 発 熱 | 培  |                |   |                |   | 養              |                |            |     | O 抗体価 | 備 考 |
|------|-----|------|-----|----|----------------|---|----------------|---|----------------|----------------|------------|-----|-------|-----|
|      |     |      |     | 心血 | 頸 部<br>リンパ     | 肺 | 肝              | 脾 | 腎              | 腸間膜<br>リンパ     | 小 腸<br>リンパ | 腸内容 |       |     |
| MK 6 | 2殺  |      | —   | —  | ●              | ● | ●              | ● | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   |       | 流 産 |
| " 10 | "   |      | —   | —  | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   |       |     |
| " 11 | "   |      | —   | —  | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   |       |     |
| MK53 | 3死  | -115 | —   | ●  | ●              | ● | ●              | ● | ●              | ●              |            |     |       |     |
| MK 7 | 4殺  |      | +1  | —  | ●              | ● | ●              | ● | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   |       |     |
| " 8  | "   |      | —   | —  | ⊖              | ● | ●              | ● | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   |       |     |
| " 9  | "   |      | —   | —  | ●              | ● | ●              | ● | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   |       |     |
| MK17 | 6死  | -25  | +2  | ●  | ●              | ● | ●              | ● | ●              | ●              | ●          | ●   |       |     |
| MK12 | 7殺  | -50  | +2  | ●  | ●              | ● | ●              | ● | ●              | ●              | ○          | ●   | 0     |     |
| " 13 | "   | -60  | +2  | ⊖  | ●              | ● | ●              | ● | ⊖              | ●              | ●          | —   | 400   |     |
| 32   | 8死  |      |     |    |                |   | +              | + |                | +              |            |     |       | 流 産 |
| K 4  | "   | -95  | +1  | ●  |                |   | ●              | ● | ●              | ●              |            |     |       |     |
| MK14 | 10殺 | -30  | +3  | ●  | ● <sub>3</sub> | ● | ● <sub>1</sub> | ● | ●              | ● <sub>6</sub> | ●          | —   | 800   |     |
| " 15 | "   | -30  | +1  | ⊖  | ●              | ● | ● <sub>1</sub> | ● | ⊖              | ●              | ⊖          | —   | 1600  |     |
| " 16 | "   | -75  | +6  | ●  | ●              | ● | ● <sub>5</sub> | ● | ● <sub>1</sub> | ●              | ●          | —   | 0     |     |
| MK56 | 13死 | -120 | +2  | ●  | ●              | ● | ●              | ● | ●              | ●              |            |     |       |     |
| MK51 | 14殺 | 0    | +2  | ⊖  | ●              | ● | ●              | ● | ⊖              | ●              | ⊖          | —   | 800   |     |
| " 57 | "   | -30  | +1  | ⊖  | ●              | ● | ●              | ● | ⊖              | ●              | ⊖          | —   | 400   |     |
| " 58 | "   | 0    | —   | ⊖  | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   | 800   |     |
| 31   | 15殺 |      |     | —  |                |   | —              | + |                | +              |            |     |       |     |
| 33   | "   |      |     | —  |                |   | —              | + |                | +              |            |     |       |     |
| 35   | "   |      |     | —  |                |   | —              | + |                | +              |            |     |       |     |
| 36   | "   |      |     |    |                |   | —              | + |                | +              |            |     |       |     |
| 37   | "   |      |     |    |                |   | +              | + |                | +              |            |     |       |     |
| K 3  | 16死 | -60  | +9  | ●  |                | ● | ●              | ● | ●              | ●              |            |     |       | 流 産 |
| " 6  | "   | -100 | +12 | ●  |                | ● | ●              | ● | ●              | ●              |            |     |       |     |
| K 1  | 21殺 | -15  | +7  | ⊖  |                | ⊖ | ●              | ● | ⊖              | ⊖              |            | —   | 1600  |     |
| " 2  | "   | -20  | +9  | ⊖  |                | ⊖ | ●              | ● | ⊖              | ⊖              |            | —   | 800   |     |
| MK52 | "   | -50  | +3  | ⊖  | ●              | ⊖ | ●              | ● | ●              | ●              | ⊖          | —   | 800   |     |
| " 54 | "   | -70  | +1  | ⊖  | ●              | ⊖ | ●              | ● | ●              | ●              | ⊖          | —   | 400   |     |
| " 55 | "   | -50  | +3  | ⊖  | ●              | ⊖ | ●              | ● | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   | 800   |     |
| MK18 | 28殺 | -10  | +2  | ⊖  | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   | 1600  |     |
| " 19 | "   | -30  | +5  | ⊖  | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   | 400   |     |
| " 20 | "   | 0    | +2  | ⊖  | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   | 1600  |     |
| " 21 | "   | 0    | +1  | ⊖  | ●              | ⊖ | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   | 1600  | 流 産 |
| " 22 | "   | -30  | +5  | ⊖  | ●              | ⊖ | ●              | ⊖ | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   | 1600  |     |
| " 23 | "   | -15  | +5  | ⊖  | ●              | ⊖ | ●              | ⊖ | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   | 1600  |     |
| " 24 | "   | -10  | +4  | ⊖  | ●              | ⊖ | ●              | ⊖ | ⊖              | ⊖              | ⊖          | —   | 1600  |     |
| K 5  | 37殺 | -10  | +6  | ⊖  | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖              |            | —   | 800   |     |
| " 7  | "   | -40  | +8  | ⊖  | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖              |            | —   | 400   |     |
| " 8  | "   | -15  | +11 | ⊖  | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖ | ⊖              | ⊖              |            | —   | 400   |     |

註 1) 体重差とは実験開始と実験中最低体重との差。

2) 発熱欄中—は体温が 39.5°C まで上昇せぬもの。+は 39.5°C 以上に上昇せるもので、右下の数字はその日数を示す。

3) ● は直接培養 ● は胆汁培地増菌後の培養で攻撃菌が証明されたことを示す。

⊖ は増菌でも菌の証明されぬことを示し ○ は増菌で雑菌のみが証明されたことを示す。

● の右下の数字は集落数を示す。

4) 培養欄中の + は直接又は増菌培養で攻撃菌が証明されたことを示し、— は増菌培養でも証明されぬことを示す。但し MK6~MK9 の心血は直接培養のみの成績である。

表参照)。この事は海猿が馴<sup>4)</sup>のいう如く個体差が強いためかそれとも体温を一率に 39.5°C 以上は発熱とみなすことに不備があるのかも知れない。従つて下熱の時期も各海猿により違ふ訳であるが、それぞれの下熱期において第 1 図の MK22 や MK23 にみられる様に一度下降し始めた体温が一時的に発熱域に上昇したり、また 39.5°C に達しなくとも比較的高温を示すなど、下熱期の不安定さを示すものが多い。しかし大体 20 日頃に至つて安定して来る。(恢復し、安定した体温から判断すると、発熱と見做し得る限界体温を 39.5°C とするのは、個々の場合には高過ぎると思われる場合もあるが、多数の海猿で個々の海猿についてそれぞれ限界体温を定めることは困難であるし、他面、体温の同程度の海猿を選択して入手することも困難な条件下に実験を行わねばならなかつたのが現実である)。

体重への影響も、体温と同様に海猿個々によつてかなり異なる。即ち第 1 図の K1, K2, MK19, MK23, MK24, K8 の様に発熱期から下熱初期に 10~30 g 程度の減少を來たすものが多いのであるが(第 1 表参照) また MK22 (第 1 図) その他の様に殆んど変化のないものもあり、また第 1 表の MK12, MK13, MK54, MK55 の様に (MK52 は流産したもの故除外) 50~70 g という著しい減少を示したものもあり、体重の変化は海猿によつて一率でなく極めて廣い巾がある事を知るのである。更に第 1 表で氣のつくことは、発熱日数と体重減少の度合いが必ずしも平行しない事である。即ち MK54, MK55 等は発熱期間が短時日であるのに体重は 50 g 以上の減少を示しているが、K1, K2, MK22, MK23, K5, K8 等は何れも 5 日以上発熱しているに拘らず体重減少は 30 g 以下である。

即ち *S. blegdam* の感染による海猿の体重の変化には海猿間に極めて廣い巾がある事と、発熱日数と体重減少との間に必ずしも平行関係がない事を知るのである。

第 2 図は海猿の死亡例をのせた。図で分る様に斃死する場合は、MK17 の如く発熱中に急に斃れるものもあるが、多くは他の 3 例の様に体温の下降を伴い、苦しい時は全く測定不能の状態 (K4) の後に斃れるものである。またこれ等の場合体重の減少も極めて著明かつ急激な事は図に現われているとおりでである。

B. Bl<sub>3</sub>S 株生菌感染海猿における細菌学的並びに血清学的検索

ここに述べる海猿は既述した様にすべての *S. blegdam* 免疫実験に対照として用いたものである。感染は経口攻撃によつたのであるが、一部には腹腔内注射攻撃によつたものもある。

経口攻撃には Bl<sub>3</sub>S 株生菌 4 mg を以てした。第 1 表にはそれ等の海猿の臓器別と経過日数による菌検出状況をまとめた。また、経過日数による個々の海猿の菌検出の有無を第 2 表にまとめ、これには腹腔攻撃の成績をも併記した。この腹腔内注射攻撃には Bl<sub>3</sub>S 株生菌を 10<sup>-9</sup>mg, 10<sup>-8</sup>mg, 10<sup>-7</sup>mg, 10<sup>-6</sup>mg の 4 段階の菌量に分けて行つた。菌検出には直接培養と胆汁培地増菌を併用した。

*S. blegdam* の O 抗原に対する凝集價測定には屠殺前に採取した心血からの血清を以てした。抗原には H 抗原との凝集を避けるために、*S. typhi* O 901 W 株の S 型菌を選んだ。

1) 致 命 率

第 2 表の経口攻撃群をみると、総数 41 頭中 7 頭が 3~16 日でチフス性疾患に伴う第 2 次敗血症で斃れている。(3 日に死亡の 1 例は 2 日に流産したために急激な体力の消耗を來しこのため早く斃れたものと思われる)。10 日以前に屠殺した 11 頭を除く 30 頭で致命率をみると 23% であり、従つて 4 mg 経口投與による致命率は大体 20% 前後と推定される。

第 2 表

| 攻 撃     | 轉 帰                 | 感 染 死   | 屠    |      |     |      |          | 殺      |          |     |
|---------|---------------------|---|------|------|-----|------|----------|--------|----------|-----|
|         |                     |   | 2日   | 4日   | 7日  | 10日  | 14日又は15日 | 21日    | 28日      | 37日 |
| 経口 4 mg |                     | ● <sub>3</sub> ● <sub>6</sub> ● <sub>7</sub> ● <sub>8</sub> ● <sub>13</sub> ● <sub>16</sub> ● <sub>16</sub> | ●●●○ | ●●●● | ●●● | ●●●● | ●●●++++○ | ●●●●●● | ●●●●●●●○ | ○●○ |
| 腹腔内注射   | 10 <sup>-9</sup> mg | ● <sub>12</sub>   |      |      |     |      | ●○○○     |        |          |     |
|         | 10 <sup>-8</sup> mg | ● <sub>8</sub> ● <sub>9</sub> ● <sub>10</sub>   |      |      |     |      | ●○       |        |          |     |
|         | 10 <sup>-7</sup> mg | ● <sub>9</sub> ● <sub>9</sub> ● <sub>12</sub>   |      |      |     |      |          | ●●     |          |     |
|         | 10 <sup>-6</sup> mg | ● <sub>8</sub> ● <sub>9</sub> ● <sub>11</sub>   |      |      |     |      |          | ●●     |          |     |

- 1) ● は直接培養 ● は胆汁培地増菌後の培養で攻撃菌が体内の何れかの臓器に証明されたものを示す。  
○ 胆汁培地増菌でも菌が証明されぬものを示す。● の右下の数字は死亡日を示す。
- 2) + は直接又は増菌培養で攻撃菌が何れかの臓器に証明されたものを示す。

4) 堀：細菌誌, 481, 179 (昭 11).

## 2) 感染菌の体内侵入

4mg 経口投與により *Bl<sub>3</sub>S* 株は必ず海豚体内に侵入するとみられる。何となれば、4日以降に殺した海豚では菌が証明されるか、O凝集素が証明されるか、発症（発熱、体重減少）が認められるか、何れにも該当しない海豚は見られなかつたからである。2日目に殺した MK11 だけは何れにも該当しないのであるが、自然放置すれば感染の証拠を示す様になるであろうと想像される。ただ撲殺された時に菌の侵入を受けていたかどうかは、はつきり判らないが、組織学的所見（其の二参照）から見て、また培養試験には各臓器全体を用いられないのでその一部を用いただけだから少数の菌の侵入の時には発見されずにしまう可能性のある事から考えて、侵入はしていたかも知れないのであつて、侵入していなかつたとはいひ切れない。

## 3) 感染菌の侵入門戸

MK6 (2日殺), MK7, MK9 (4日殺) では小腸リンパ節、腸間膜リンパ節からは菌が証明されず、頸部リンパ節からのみ菌が証明された事は、感染菌が直接頸部リンパ節からも侵入する事を暗示するものと思われるが、後述する様に組織学的にもこのことが裏付けされる。

更に第1表を通覧してみても小腸リンパ装置、腸間膜リンパ節からのみ菌を証明し、頸部リンパ節に証明しないという例が一つも見られない事も注目される。

## 4) 菌血症の時期

発熱は前述の様に4日前後に現われる事が多いことから、この頃までに既に菌が体内でかなり増殖する事が考えられるが、4日殺の3頭ですべて肺、肝、脾から菌が証明されている事はその裏付けをなすものと考えられる。

7~10日には心血から菌が証明されるので、この期間の前後を含めた期間が菌血症にあることが窺われるが、臨床的に症状の明瞭な時期とも丁度一致している。

## 5) 感染菌の体内からの消失

7~14日殺の例では14日の1例を除き全例から、かつ多数の臓器から菌が証明されているが、21日では（第1表）菌の検出される臓器がやや減少しているのを認める。また4週目になると直接培養ではもはや菌を検出出来ず、増殖しても心血、肺、腎からは証明出来ず、体内の感染菌減少を物語っている。更に37日の成績をみると3頭とも何れの臓器にも菌が検出されなかつた。尤もこれは検出されなかつただけで、菌がないという証明にはならないが、前処置を施さない海豚でもこの様にかなり速かに菌が検出されなくなるという事は注目すべきであろう。因にこの3頭は何れも発症したことは確かなものばかりである。

## 6) 抗体産生状態

*Bl<sub>3</sub>S* 株生菌を投與した海豚から屠殺直前に心血を採取して得た血清の *S. blegdam* O抗原に対する凝集価は第1表に附記してあるが、これ等の凝集価を屠殺期間別に総合すると第3表の様になる。なお腹腔攻撃群のO凝集価も記号を変えて記入した。

これ等の表でみると、2週目位までは総じて海豚により抗体の証明される程度が区々であり、殊に  $10^{-9}$ mg 腹腔内接種群は抗体価が低く、菌の増殖が不十分な事が想像される。しかし3週目、4週目では大体  $800 \times \sim 1600 \times$  に集り最も凝集価が高い。5週目は僅か3例であるが大体においてやや凝集価が低下している。

なお第2表の2週目の成績で経口攻撃群及び腹腔接種菌量  $10^{-8}$ mg 群中各1頭に菌不検出例をみている。前者は発熱してないがO凝集価が800倍を示すことから、後者は  $39.5^{\circ}\text{C}$  に達しないが  $39^{\circ}\text{C}$  を3日間認めO凝集価が100倍であつた事からこの2例は発症する程度の増殖が行われず、いわゆる不顕性感染と考えてよいと思う。即ち経口4mg 或いは腹腔内  $10^{-8}$ mg で海豚はすべて感染し、経口4mg 投與では殆んどが発症するものとみられる。

第3表 期間別にみた O 抗体産生状況

| 屠殺日 | 凝 集 価 |    |     |     |     |     |      |      |      |
|-----|-------|----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|
|     | 0     | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 | 3200 | 6400 |
| 7日  | ●     |    |     |     | ●   |     |      |      |      |
| 10日 | ●     |    |     |     |     | ●   | ●    |      |      |
| 15日 |       | △  | △△▲ | ▲   | ●   | ●●  |      |      |      |
| 21日 |       |    |     | △   | ●   | ●●● | ●△▲▲ |      |      |
| 28日 |       |    |     |     | ●   |     | ●●●  |      |      |
| 37日 |       |    |     |     | ●●  | ●   | ●●●  |      |      |

註 ● は経口攻撃したもの、△ 及び ▲ は腹腔内注射攻撃したもの。

15日欄中 △ は菌量  $10^{-9}$ mg, ▲ は  $10^{-8}$  を注射し、21日欄中 △ は菌量  $10^{-7}$ mg, ▲ は  $10^{-6}$ mg を注射せるもの。

### III 小括並びに考按

以上を総括してみると、海猿に *Bl<sub>3</sub>S* 株 4 mg を経口投與すると、間もなく菌は体内に侵入し 4 日頃までに漸次増殖し、海猿は遂に発病する。菌血症を伴い症状を現わす期間は海猿の個性によりかなり著しい差があるが、39.5°C 以上の著明な発熱がみられるのは概ね 7 日～10 日以内で、その後数日間に亘り弛張性の発熱があるらしく大體感染後 3 週位たてば症状は消褪するとみてよい様である。これが大體の感染経過とみられるが、個々の観察事項について次に考察を加えてみたい。

まず致命率についてみると、この実験では無処置の海猿 41 頭を *S. blegdam* の S 型菌 *Bl<sub>3</sub>S* 株生菌 4 mg でそれぞれ経口的に攻撃したのであるが、攻撃後 10 日以内に屠殺した 11 頭はその後の轉帰よりすれば未知数に属するので除外すれば、30 頭中 7 頭の感染死となるので致命率は 23 % となる。これはマウスの場合<sup>1)</sup> (2 mg 経口投與による) 100 % の致命率であるのに比較すればかなり低いわけである。この事は小森<sup>5)</sup> の餌食試験でも伺う事が出来る。

体温の変化においては、発熱の始まる時期は大體どの海猿も 3～4 日のものが多く、これは *S. paratyphi* C 或いは *S. cholerae suis* 対家兎の場合 (小林, 野口, 安東, 竹下)<sup>3)</sup> とよく似ている。しかし発熱の期間は 1～3 日間に過ぎぬものから 5～10 日間に亘るものまででありかなり区々である (第 1 表参照)。下熱期の特徴は他の動物のチフス性疾患の時と同様で、階段状またはやや弛張し不安定であるが大體菌投與後 20 日頃で常温に固定して来る。

体重の変化よりすれば実験海猿は大體 3 群に分けられる。即ち変動の不明瞭なもの、10～30 g の減少を來したもの及び 50～70 g の減少をみたものの 3 群である。この事は海猿により 0～70 g という体重変動の幅がある事を示す。また注目をひく

のは、体重の減少度は必ずしも発熱日数と平行していない事である。発熱の期間が長くとも体重減少は軽微であり、反対に発熱期間が短いのに減少が著明なものがあるのであつて、この事よりすれば *S. blegdam* によるチフス性疾患が海猿に與える影響の尺度としては、体温及び体重はそれぞれ発症か否かの判定規準の一つであるが、疾病の輕重を判断する指標としては寧ろ体重の方がより適しているのではないと思われる。体重の減少は、チフス性疾患による (発熱も含めて) 海猿の体力の消耗が利用食餌量を上廻る程度により左右されるわけであろうから、それだけ衰弱の程度が直接反映されるのではなからうか。この事は斃死例において明かで、この場合極めて激しい体重減少を示している。従つて体重の減少には 0～70 g から更に死亡例の体重激減 (最高は 120 g) に至る大きな幅がある事になる。この事と、上述の発熱期間と体重減少が必ずしも一致しないという事は、共に、海猿個々により *S. blegdam* の感染による影響度がかなり異なる事を示すものであろう。

感染菌の証明は第 1 表、第 2 表よりみれば菌投與後 2 日で菌を証明しているものもあり (3 頭中 2 頭)、4 日目では 3 頭全例から証明しており 中 2 頭は頸部リンパ節から直接培養で菌を証明している。この事及び 4～5 日で発症するという事は菌の侵入は 2 日以前に既に始まり、4 日頃までに既に菌が増殖してきている事を示すものと思われる。そしてこれは Gärtner 菌対マウス (大野, 梅原, 窪田, 安東)<sup>6)</sup> 馬流産菌対マウス (越智)<sup>7)</sup> の場合、豚コレラ菌対家兎 (牛場)<sup>8)</sup> 鼠チフス菌対マウス (田宮等)<sup>9)</sup> の場合の所見によく似ている。

また菌の侵入門戸については前述の様に頸部リンパ節の關與している事が考えられるが、この事は組織学的にも裏付けされる (後述)。実験チフス症における菌の侵入門戸及び体内分布経路については、これまでの処菌の毒力が非常に強い場合には消化管粘膜から侵入後、直ちに血行性に各臓器

5) 小森: 陸軍軍医学校防疫研究報告, 588, 2 (昭 18).

6) 大野: 細菌誌, 443, 54 (昭 8); 梅原: 同誌, 444, 134 (昭 8); 窪田: 同誌, 445, 338 (昭 8); 安東: 同誌, 478, 919 (昭 10).

7) 越智: 細菌誌, 455, 36 (昭 9).

8) 牛場: 細菌誌, 537, 741 (昭 15).

9) 田宮・羽里・豊田: 東京医会誌, 58, 577, 592 (昭 19).



組織に分布する事もあるが (Müller, Elkeles, Kligler & Olitzki, 田宮等)<sup>10)</sup> 一般にはリンパ節において増殖した菌が胸管を経て血行に入り各臓器に達すると考えられている。そしてこのリンパ節としては腸壁リンパ装置、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節があげられているが、「通常は腸壁から腸間膜リンパ節を経由する経路をとるが、頸部リンパ節から侵入する事もある」というのが一般の考え方とみられる。(Marks, Citron, Lange u. Yoshioka, Seiffert, Kligler & Olitzki, Frskov et al, Frskov u. Moltke, Frskov u. Lassen, Elkeles, Waldmann, Müller, Jensen, 韓, 田宮等)<sup>11)</sup>。しかし場合によると口腔粘膜→頸部リンパ節の経路の方が腸壁→腸間膜リンパ節の経路より優位にある事を思わせる様な実験成績も挙げられている (B. suispestifer 対マウスで Marks<sup>11)</sup>, パラチフス B 菌対白鼠で田宮等<sup>11)</sup>)。私の場合にも頸部リンパ節経路が重要な事を思わせる点も認められる (腸壁リンパ装置、腸間膜リンパ節に菌が証明されずに頸部リンパ節にのみ菌の証明される事のあること。組織学的にも同じ傾向の所見のみられること等) のであるが、腸壁→腸間膜リンパ節経路に較べての比重の評価は一應保留しておきたい。

**菌の消長:** 7日から14日頃になると、各動物例外なく菌を証明ししかも検査した臓器全部とい得るほどの検出状態を呈し、また心血中に菌を証明出来るものも現われて来てこの期間が極期と考えられる。また斃死するものもこの期間が最も多い。4日から21日までの成績は、14日の1例を除き全例が攻撃菌を証明していることを示しているが、21日になると検出臓器がやや減少すると共に直接培養による検出例が減少している。更に1週間後(28日)になると直接培養では菌が検出されず、増菌による菌検出臓器も著しく減じ、心血、

肺、腎からは検出出来なかつた。しかも7頭中2頭から菌が証明されない事をあわせれば、何れも海癆も体内の菌数が減つて来ていることが察知される。更にまた1週間を経た37日になると遂に3頭とも菌が証明されぬ結果をみたのである。この3頭は何れも6~11日間の発熱期間を示しかつまた40°C以上の発熱をみたもので明かに発症したものとみてよい。ただし、うち2頭は体重差(実験開始時と実験中最低体重の差)が10g及び15g(何れも減少)にすぎないので、既述の理由からすれば発症しても軽症であつたと推定されるのであるが、何れにしても無処置のものでこの様に短期間で感染菌が検出されなくなつた事は注目されてよい事と思う。

なおこの培養成績で注目をひかれるのは、臓器と菌検出との時間的關係である。早期から菌が証明される臓器は頸部リンパ節、肺、肝、脾であり、このうち肺を除いた3臓器は永く菌が証明される。肺には早期に菌が現われるが、極期を過ぎた21日からは証明されなくなる。腎は心と共に最も菌の証明率が低く、極期に散見されるに過ぎず、その後は肺と共に菌を証明しなくなる。この事は腎が菌血症の時期以外は菌の証明が困難である事を物語っている。腸間膜リンパ節と小腸リンパ装置には極期初めに菌の出現をみて、極期を過ぎると証明率が低下して来る傾向にある。

*S. blegdam* の O 抗原に対する抗体の産生状況(第3表)をみると、2週間位までの凝集價は高低区々で、しかも臓器の菌検出状況、体温や体重との間に特に關係を見出す事も出来ないが、この時期は発病後1週間乃至10日位の時期に当るわけであるからむしろ当然の成績といえよう。しかし3週目頃からは凝集價が高まると共に一定値に集中しており、4週目になつてこのことが一層はつ

10) Müller, M.: Zbl. Bakt. I. Orig., 62, 355 (1912); Elkeles, G.: Ibid. 98, 326 (1926); Kligler, I. J. & Olitzki, L.: Z. Hyg., 111, 711 (1930); 田宮・羽里・豊田; 東京医会誌, 58, 577, 592 (昭19).

11) Marks, L. H.: Arb. Inst. exper. Therap. Frankfurt a. M., 4, 37 (1908); 田宮・羽里・豊田 (昭19)より引用; Citron, J.: Dtsch. med. Wschr., 46 (1), 340 (1920); Lange, B. u. Yoshioka, M.: Z. Hyg., 101, 451 (1924); Seiffert, W.: Arch. Hyg., 101, 117 (1929); Kligler,

I. J. u. Olitzki, L.: Z. Hyg., 111, 711 (1930); Frskov, J., Jensen, K. A. u. Kobayashi, K.: Z. Immun.forsch., 55, 34 (1928); Frskov, J. u. Moltke, O.: Ibid., 59, 357 (1928); Frskov, J. u. Lassen, A.: Ibid., 67, 137 (1930); Elkeles, G.: Zbl. Bakt. I. Orig., 98, 326 (1926); Waldmann, A.: Ibid., 116, 68 (1930); Müller, M.: Ibid., 62, 335 (1912); Jensen, J. G.: Z. Immun.forsch., 63, 298 (1929); 韓: 細菌誌, 500, 659 (昭12); 田宮・羽里・豊田: 東京医会誌, 58, 577, 592 (昭19).

きりしている。即ち大体 3~4 週間で抗体の産生が最高に達する事が判るのであるが、これは一般の免疫における抗体産生時期と一致しているわけである。

侵入した菌が局所リンパ節、肝、脾等で増殖し、

菌血症を起し、次で抗体が産生され、全身免疫が確立されるにつれて菌血症が消褪し、治癒してゆく過程はチフス性疾患の定型的な経過を示すものである。そして後述の病理組織学的所見もこの経過に符合する所見を示している。